

АКТИВИРОВАННЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА В МОНООКСИГЕНАЗНОМ ПРОЦЕССЕ

Киселев П.А.

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

На протяжении уже более полувека внимание исследователей привлекает окислительно-восстановительные процессы, протекающие в организме с участием активных форм кислорода (АФК). АФК – это высокореакционные химические частицы, возникающие в результате последовательного одноэлектронного восстановления молекулы кислорода и представляющие собой либо свободные радикалы (O_2^{\cdot} , HO_2^{\cdot} , HO^{\cdot} , NO^{\cdot} , ROO^{\cdot}), либо соединения, легко образующие свободные радикалы (O_3 , $^1O^*_2$, $ONOOH$, H_2O_2 , $HCIO$, $ROOH$, $ROOR$). Долгое время считалось и до сих пор многие исследователи полагают, что роль АФК заключается лишь в запуске цепных свободно - радикальных реакций, приводящих к химической модификации важных биологических структур - нуклеиновых кислот, белков, липидов и, как следствие, к развитию патологических состояний. Однако еще в конце XIX века русский биохимик А.Н.Бах указал на важную роль перекисных соединений, именно, как продуктов реакций активного кислорода, в процессах медленного окисления различных соединений, а также в нормальной жизнедеятельности организмов [1]. Таким образом, совершенно не умаляя возможных нежелательных последствий от возникновения свободных радикалов кислорода и ПОЛ в клетках и тканях, следует иметь в виду их положительную роль в функционировании живых организмов и адаптации к воздействию факторов окружающей среды. В связи с этим важно выяснить, в чем различие механизмов действия АФК в малых и больших дозах и когда наступает сбой в системах, отвечающих за гомеостаз в клетке и в организме в целом. В этом плане особый интерес вызывают монооксигеназные системы.

С биохимической точки зрения все цитохром Р-450 - зависимые ферментные системы катализируют прямую реакцию между своими субстратами и O_2 . В присутствии электронотранспортных белков (такая система носит название полной) цитохромы Р-450 окисляют большое число природных субстратов и практически все ксенобиотики. Однако, наиболее удивительным свойством цитохром Р-450 зависимых ферментов является то, что в ряде случаев они способны проявлять высокую каталитическую активность в отсутствие электронотранспортных белков (шунтированные системы). В качестве донора кислорода в таких реакциях

могут выступать различные активированные формы последнего. Наиболее широко известными источниками являются гидропероксиды. Не вызывает сомнения существенный вклад исследований шунтированных систем в понимание механизма активации молекулярного кислорода. Более спорным является вопрос о физиологической значимости последних в монооксигеназных процессах. По нашему мнению это обусловлено несколькими основными причинами: во-первых, замена электронотранспортных белков на источники активированного кислорода в условиях *in vitro* наиболее часто была успешной при использовании изоэнзимов цитохрома P-450 из микросом печени, участвующих в реакциях детоксикации ксенобиотиков. Необходимая эффективность таких процессов *in vivo* во многом обеспечивается высокой активностью в клетках печени цитP450- редуктазы. Поэтому возможность существенного вклада шунтированных систем в реакции детоксикации ксенобиотиков не выглядит физиологически обоснованной; во-вторых, по сравнению с полными, в шунтированных системах часто обнаруживается более широкий спектр образующихся продуктов, что вполне объяснимо с точки зрения механизма реакций, однако нелогично в плане позитивной функциональной значимости; в третьих, в целом описано лишь небольшое число монооксигеназных процессов с участием активированных форм кислорода, в которых в качестве субстратов выступали бы функционально важные эндогенные регуляторные соединения, за исключением, пожалуй, лишь полиненасыщенных жирных кислот. В четвертых, относительно мало известно об эффективности эндогенных пероксидов, таких как пероксиды жирных кислот, в качестве кофакторов пероксигеназного процесса.

В настоящей работе рассмотрено три аспекта проблемы. Целью первой части исследования стало выяснение потенциальных свойств гидропероксидов ненасыщенных жирных кислот и кумола (ГПК) как кофакторов цитохрома P450. Для этого на базе микросомальной фракции клеток печени крыс и высокоспецифичных субстратов цитохрома P450 - 7-этоксирезорруфина и 7-этоксикумарина охарактеризована эффективность различных кофакторов: НАДФН, ГПК и гидропероксидов арахидоновой и линоленовой кислот. Во второй части работы охарактеризована реакция окисления эндогенных физиологически важных соединений - 17 β -эстрадиола и эстрогена рекомбинантным цитохромом P-4501A1 человека в присутствии гидропероксида кумола. Характеристике окислительного стресса и возможным путям его регуляции посвящена третья часть доклада. Объектом исследования стали раковые клеточные линии - MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) и A549 (карцинома легкого). В качестве соединений, обладающих потенциальной антикан-

цереговой активностью, проанализированы свойства двух природных брассиностероидов - 28-гомобрассинолида (1) и 24-эпибрассинолида (2), а также двух их синтетических производных - (22S,23S)-28-гомобрассинолида (3) и (22S,23S)-24-эпибрассинолида (4).

С помощью МТТ-теста установлено, что данные соединения обладают антипролиферативной активностью, снижающейся в ряду 3>2>1>4. Методом проточной цитометрии с использованием 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеина диацетата охарактеризовано влияние анализируемых соединений на уровень окислительного стресса в клеточных линиях. Обнаружено, что в отличие от природных (1 и 2), синтетические производные брассиностероидов (3 и 4) увеличивают уровень окислительного стресса в 2–5 раз, по сравнению с контролем. Полученные данные указывают на возможную взаимосвязь антипролиферативной активности и уровня окислительного стресса.

Литература:

1. Бах А.Н. // Журн.Русск.физ.-хим.общ. 1897. Т. 29. С. 373-398.

СТРУКТУРА, КЛАССИФИКАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРИРОДНЫХ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ

Костюк В.А., Потапович А.И.

НИЛ физиологии, БГУ, Минск, Беларусь

Термин полифенолы относится к веществам, содержащим более одной фенольной группы. Исходя из их расположения и числа, полифенолы разделяют на: пирокатехолы, пирогаллолы, резорцинолы, флороглюцинолы и гидрохиноны. Молекулы природных полифенольных соединений (ППС) обычно состоят более чем из одного полифенольного компонента. Наиболее распространенными ППС являются фенилпропаноиды. Эти соединения образуются в шикиматном пути вторичного растительного метаболизма и включают несколько структурно различающихся групп: гликозилированные фенилпропаноиды, флавоноиды, изофлавоноиды, кумарины, стильбеноиды, куркуминоиды и лигнаны. Стильбеноиды вырабатываются в ответ на негативное воздействие окружающей среды или инфекционное заражение, повышая стресс устойчивость растений. Представитель этой группы ресвератрол содержится в кожуре и семенах многих растений. К куркуминоидам относят вещества, извлеченные из корня куркумы. Экстракт из куркумы в основном состо-